

ZUR KOMBINIERTEN WIRKUNG VON
ÄTHYLALKOHOL UND THIOACETAMID
AUF DIE LEBER DER RATTE

Alfred Neumeier

1974

AUS DEM INSTITUT FÜR PATHOLOGIE
DES STÄDTISCHEN KRANKENHAUSES MÜNCHEN-SCHWABING

Vorstand: Prof. Dr. E. LANGER

ZUR KOMBINIERTEN WIRKUNG VON
ÄTHYLALKOHOL UND THIOACETAMID
AUF DIE LEBER DER RATTE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Alfred Neumeier
aus München

München 1974

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. E. LANGER
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. M. EDER
Dekan:	Prof. Dr. W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 17.12.1974



INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	5
II.	UNTERSUCHUNGSGUT UND METHODIK	7
III.	ERGEBNISSE	8
	a) Gewichtsveränderungen der Versuchstiere	8
	b) Makroskopische Befunde nach 68 Tagen Versuchsdauer	9
	c) Mikroskopische Befunde nach 68 Tagen Versuchsdauer	9
	d) Makroskopische Befunde nach 180 Tagen Versuchsdauer	11
	e) Mikroskopische Befunde nach 180 Tagen Versuchsdauer	11
IV.	DISKUSSION	13
V.	ZUSAMMENFASSUNG	19
VI.	LITERATURVERZEICHNIS	27



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. EINLEITUNG

Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß des Äthylalkohols auf die Rattenleber wurden schon mehrfach mit unterschiedlichen Ergebnissen durchgeführt, desgleichen über die Wirkung des Alkohols bei verschiedenen Ernährungsbedingungen der Versuchstiere. So konnten BEST, HARTROFT, LUCAS und RIDOUT (1), PFEIFER (15) und KLATSKIN (7) bei Ratten, die über lange Zeit 15 % Äthylalkohol zu sonst vollwertiger Nahrung zum Trinken erhalten hatten, keine lichtmikroskopischen Veränderungen des Lebergewebes feststellen. THORPE und SHOREY (19) sahen unter annähernd gleichen Bedingungen nur einen Schwund der Cytoplasmabasophilie einiger Leberzellen. SCHMÄL, THOMAS und SHOREY (17) stellten bei einer für die Ratte fast tödlichen Alkoholfuhr von 40 ml/kg je Tag nur eine hochgradige Kachexie des Versuchstieres und gelegentlich eine geringe zentrale Verfettung des Lebergewebes fest.

LIEBER, JONES, MENDELSON und DE CARLI (9) erzielten durch eine flüssige alkoholische, sonst aber vollwertige Nahrung eine deutliche Verfettung der Rattenleber. ISERI, LIEBER und GOTTLIEB (4) fanden bei gleichen Ernährungsbedingungen schon 6 Tage nach Versuchsbeginn Fetttropfen in den Hepatocyten der zentralen und intermediären Läppchenabschnitte, manchmal sogar panlobulär. Die Verfettung des Leber-

gewebes nahm aber nur gering zu, Nekrosen und alkoholisches Hyalin fehlten. Im Gegensatz dazu erzeugten BEST, HARTROFT, LUCAS und RIDOUT (1) mit einer cholinarmen Nahrung und gleichzeitiger Alkoholfuhr bei Ratten eine Verfettung und Fibrose der Leber. PORTA, HARTROFT, GOMEZ-DUMM und KOCH (14) konnten verschiedene Grade der Verfettung und Fibrose der Leber sowie Mallory bodies durch Alkohol bei Variation der Zusammensetzung der Nahrung hervorrufen. Sie deuteten die Befunde als Folge einer kalorischen Belastung durch den Alkohol, die zu einem Mangel, besonders an Proteinen und lipotropen Faktoren führt.

Diese verschiedenen Ergebnisse über den Einfluß des Alkohols auf das Lebergewebe der Versuchstiere waren der Anlaß unserer Untersuchungen. Sie sollten klären, ob bei gleichen Ernährungsbedingungen an der Rattenleber morphologische Veränderungen festzustellen sind, die durch den Alkohol selbst verursacht werden, und außerdem, ob bei gleichzeitiger Verabreichung eines leberzelltoxischen Stoffes der durch ihn ausgelöste Parenchymschaden verstärkt wird oder nicht.

II. UNTERSUCHUNGSGUT UND METHODIK

Die Untersuchungen führten wir an 48 männlichen, 250-300 g schweren Albinoratten des Stammes Sprague-Dawley durch, die Altromin als Standardfutter erhielten. Wir bildeten 4 Gruppen zu je 12 Tieren. Die 1. Gruppe (R_1) bekam als Trinkflüssigkeit 15 % Äthylalkohol, die 4. Gruppe (R_4) als Kontrollgruppe nur Wasser. Als leberzellschädigenden Stoff gaben wir den Tieren der 2. Gruppe (R_2) 25 mg Thioacetamid (TAA) in 2,5 %iger Lösung i.p. zweimal wöchentlich und zum Trinken Wasser. Die Tiere der 3. Gruppe (R_3) erhielten TAA in derselben Dosis auch zweimal wöchentlich i.p. und dazu noch 15 %igen Äthylalkohol als Trinkflüssigkeit.

Während der ganzen Versuchsdauer bestimmten wir wöchentlich das Körpergewicht jeder Ratte, außerdem täglich die getrunkene Flüssigkeitsmenge jeder Versuchsgruppe und berechneten daraus die durchschnittlich verbrauchte Flüssigkeitsmenge für 24 Stunden je Einzeltier.

Nach 68 und 180 Tagen töteten wir die Versuchs- und Kontrolltiere durch Entbluten aus den eröffneten Halsschlagadern und entnahmen aus verschiedenen Stellen der Leber mindestens 8 Gewebeproben. Davon fixierten wir die eine Hälfte jedes Gewebsstückes in 4 %igem neutralem Formalin bei 4°C, die andere in Stieve'scher Lösung, stellten Paraffinschnitte her, färbten sie mit Hämalaun-Eosin, Eisenhämatoxylin-Pikrofuchsin-Elastica nach van Gieson und die Gefrierschnitte mit Hämalaun-Sudan III. Außerdem führten wir die Turnbullblau-Reaktion zum Nachweis des Eisenpigmentes durch.

III. ERGEBNISSE

Jedes Tier der Gruppe R_2 und R_3 hatte nach 68 Tagen 475 mg TAA und nach 180 Tagen 1225 mg TAA erhalten und die der Gruppe R_1 und R_3 in den gleichen Zeitabschnitten zusätzlich 153 g und 405 g Äthanol. Jedes Tier von R_1 trank täglich 15 ml Wasser und somit etwa die Hälfte weniger als jedes Tier von R_4 mit 31 ml. Die getrunzene tägliche Alkoholmenge betrug bei jedem Versuchstier von R_1 und R_3 2,25 g, das entspricht 6,2 g Äthanol je kg Körpergewicht.

a) GEWICHTSVERÄNDERUNGEN DER VERSUCHSTIERE

Das Körpergewicht der Versuchstiere (Abb. 1) nahm in den ersten 5 Wochen bei R_2 und R_3 deutlich ab, begann dann unregelmäßig anzusteigen, blieb bei R_1 , R_2 und R_3 von der 12. Woche an etwa konstant und fiel schließlich, besonders bei R_3 , ab der 21. Woche fast bis zum Versuchsende ab. Alle Ratten von R_1 , R_2 und R_3 blieben durchweg unter dem Körpergewicht der Kontrolltiere R_4 . Der größte Gewichtsanstieg war bei R_1 , dann folgten R_3 und R_2 mit dem niedrigsten durchschnittlichen Körpergewicht.

b) MAKROSKOPISCHE BEFUNDE
NACH 68 TAGEN VERSUCHSDAUER

Die Leber der Tiere von R_1 waren hinsichtlich Größe, Form und Oberfläche unverändert, die von R_2 und R_3 an der Oberfläche eben angedeutet aber unregelmäßig feingranuliert.

c) MIKROSKOPISCHE BEFUNDE
NACH 68 TAGEN VERSUCHSDAUER

R_1 : Bei regelmäßigem Läppchenmuster in einzelnen Zellen des fettfreien Parenchyms viele eosinophile Granula, ähnlich der trüben Schwellung, dann auch einige größere, runde bis querovale, plättchenförmige eosinophile und fuchsinophile intracytoplasmatische Einschlüsse von wechselnder Größe, entsprechend epithelialem Hyalin (Abb. 2). Sowohl die geschwollenen als auch die mit epithelialem Hyalin versehenen Hepatocyten liegen meist um die Zentralvenen, außerdem Hepatocyten in verschiedenen Stadien der Nekrobiose. Nekrotische Leberzellen manchmal in die Sinusoide abgestoßen. Die übrigen Hepatocyten mit deutlicher körniger Cytoplasmabasophilie, geringen Größenunterschieden ihrer Kerne und durchweg vergrößerten Kernkörperchen. Die portalen Felder zierlich, scharf begrenzt, frei von Entzündungszellen, die Sternzellen unauffällig (Abb. 3a).

R_2 : Bei erhaltenem Läppchenbau umschriebene kleine Herde auffal-

lend geschwollener, fettfreier Hepatocyten, meist mit wasserhellem feingranuliertem glykogenfreiem Cytoplasma. Diese Zellen trabekulär angeordnet und scharf gegen das übrige Lebergewebe abgesetzt. Das Cytoplasma der anderen Leberzellen grobkörnig, schwach basophil und teilweise schollig (Abb. 3b). Neben Leberzellen mit gedoppelten Kernen erhebliche Größenunterschiede der Hepatocytenkerne mit vergrößerten und vermehrten Nucleolen. Außerdem zahlreiche Leberzellen in den verschiedenen Stadien der Nekrobiose, in den Sinus oft nekrotisch abgestoßene Zellen. Einzelne Leberzellen mit Kernteilungsfiguren, vorwiegend in der weiteren Umgebung der Nekrose, außerdem herdförmig proliferierte v. Kupffer'sche Sternzellen. Die portalen Felder verbreitert, aufgelockert, mit einzelnen hämosiderinhaltigen Makrophagen versehen, aber frei von Entzündungszellen. Immer wieder ziehen sehr schmale Bündel kollagener Fäserchen in das angrenzende Parenchym (Abb. 4a) und umschließen gelegentlich nach Art eines Pseudolobulus kleine Leberzellgruppen.

R₃: Durch Vermehrung des Bindegewebes Verbreiterung aller portalen Felder, von wo aus zierliche Bindegewebssepten in das Parenchym hineinziehen (Abb. 3c und 4b). und oft die zellarmen portalen Felder untereinander verbinden, so daß stellenweise ein beginnender pseudolobulärer Umbau besteht. Die Leberzellen geschwollen, die Kerne gedoppelt, verschieden groß und von wechselndem Chromatingehalt, die Nucleoli vergrößert und oft vermehrt. Das Cytoplasma der Leberzellen teils fein granuliert, teils schollig, jedoch ohne epitheliales Hyalin. Vorwiegend in den läppchenzentralen Abschnitten zahlreiche Leberzellnekrosen und proliferierte Sternzellen, außerdem hämosiderinbeladene Makrophagen in den portalen Feldern.

d) MAKROSKOPISCHE BEFUNDE
NACH 180 TAGEN VERSUCHSDAUER

Die Lebern von R_1 und R_4 nach Größe, Form, Oberfläche und Konsistenz unverändert (Abb. 5a) im Gegensatz zu den Lebern der Tiere R_2 und R_3 . Bei R_2 feingranuläre Umwandlung der Leberober- und -unterfläche mit einzelnen, höchstens sagokorngroßen weißlichen Knötchen (Abb. 5b), die häufig subkapsulär liegen und meistens die Oberfläche des Organs etwas überragen. Die Leber der Tiere R_3 verkleinert, mit deutlich erhöhter Konsistenz, fein- und grobgranulierter Oberfläche und zahlreichen bis reiskorngroßen weißlichen Knötchen, nicht nur nahe der Organoberfläche, sondern auch in der Tiefe des vollkommen pseudolobulär umgebauten Parenchyms (Abb. 5c).

e) MIKROSKOPISCHE BEFUNDE
NACH 180 TAGEN VERSUCHSDAUER

- R_1 : Fettfreies Lebergewebe mit erhaltener Läppchenstruktur (Abb. 6a), scharf konturierten Leberzellen, gleich großen Kernen und einem sehr grobkörnigen Cytoplasma. Gelegentlich einzelne ältere Leberzellnekrosen. Die Sternzellen unverändert, ebenso die portalen Felder.
- R_2 : Fettfreies Lebergewebe mit sehr scharf begrenzten Leberzellen und mittelgrobkörnigem, manchmal scholligem Cytoplasma. Außerdem deutliche Größenunterschiede der gelegentlich gedop-

pelten Zellkerne, teilweise mit zwei oder drei sehr großen Kernkörperchen. Zentroacinär einzelne cytoplasmareiche Hepatocyten mit blaßeosinophilem, vakuolig durchsetztem, fett- und glykogenfreiem Zelleib. Außerdem Vermehrung des portalen Bindegewebes, wobei die Menge des Bindegewebes bei den einzelnen Versuchstieren schwankt. Neben schmalen portalen Feldern mit feinen bindegewebigen Ausläufern in das angrenzende Lebergewebe (Abb. 6b), verbreiterte portale Felder mit einzelnen kleinen und größeren, aus dem Verbande geschnürten Leberzellgruppen sowie stellenweise beginnender pseudolobulärer Umbau in einzelnen, vorwiegend kapselnahen Abschnitten. In den bindegewebig verbreiterten Glisson'schen Dreiecken einige sog. Gallengangswucherungen, nur selten mononucleäre Rundzellen, schließlich Gruppen hämosiderinführender Makrophagen mit teils scholligem, teils sehr körnigem Eisenpigment. In den zentralen und intermediären Läppchenabschnitten Leberzellnekrosen mit pyknotischen Kernen und strukturlosem, homogenem eosinophilem Cytoplasma.

R₃: Vollständig umgebautes Lebergewebe in unterschiedlich große Pseudoläppchen, durch schmale bis mittelbreite kollagene Bindegewebssepten voneinander getrennt (Abb. 6c). In den sehr verbreiterten portalen Feldern und in den Bindegewebssepten zahlreiche sog. Gallengangswucherungen, monocytoide Zellen und einzelne segmentierte Granulocyten sowie hämosiderinführende Makrophagen. Diese Bindegewebsfelder an einigen Stellen durch Einstrahlen kollagener Fasern unscharf gegen das Lebergewebe abgesetzt, oder feine kollagene Fäserchen umschließen kleine, aus dem Verbande abgeschnürte Parenchymherde. Besonders an diesen Stellen des Restparenchyms einzelne ältere Leberzellne-

krosen. In den Pseudoläppchen manchmal Gruppen mittelgroß-tropfig verfetteter Hepatocyten. Die Kerne der Leberzellen sehr größenunterschiedlich, oft auch gedoppelt. Außerdem umschriebene Herde trabekulär angeordneter grobblasiger Zellen mit reichlich zarteosinophilem, stellenweise scholligem oder klein-vakuoligem Cytoplasma mit gelegentlich eosinophilem hyalinar-tigem Plättchen, jedoch fett- und glykogenfrei.

IV. DISKUSSION

Die Ergebnisse der durch Alkohol und TAA geschädigten Rattenleber weisen in den einzelnen Versuchsgruppen nach der entsprechenden Expositionszeit charakteristische Veränderungen auf.

Nach 68 Tagen findet man in den durchweg fettfreien Hepatocyten der nur mit Äthylalkohol behandelten Tiere (R_1) ein sehr grobkörniges bis grobscholliges Cytoplasma und zusätzlich in mehreren Zellen epitheliales Hyalin. Außerdem kommen gelegentlich Einzelzellnekrosen vor, meist in Form bereits in Sinusoide abgestoßener hyaliner Körperchen mit Resten des Kernchromatins. Beide Veränderungen, das epitheliale Hyalin und die sehr spärlichen aus dem Verbande ausgestoßenen Leberzellnekrosen, fehlen bei den Kontrolltieren und sind deshalb als Folge der toxischen Wirkung des Äthylalkohols zu werten.

Alle mit TAA behandelten Ratten (R_2) hatten sehr geschwollene, fettfreie Leberzellen mit Größenunterschieden, auch ihrer Kerne und Kernkörperchen. Neben Leberzellnekrosen findet man manchmal bereits kleine Leberzelladenome, außerdem eine Aktivierung der v. Kupfer'schen Sternzellen und stellenweise eine portale Fibrose, während eindeutige Umbauvorgänge fehlen.

Die mit TAA und Äthylalkohol behandelten Ratten (R_3) weisen bereits schwerste Veränderungen des Lebergewebes, mit Störung der Läppchenstruktur durch zierliche Bindegewebssepten auf. Sie verbinden manchmal einzelne zellarme portale Felder untereinander, so daß dort teilweise ein pseudolobulärer Umbau des Lebergewebes vorliegt. Neben den sehr geschwollenen Leberzellen findet man auch zahlreiche Leberzellnekrosen in den zentralen und intermediären Läppchenabschnitten und bereits adenomartig gewucherte Leberzellgruppen mit feingranulärem Cytoplasma. Epitheliales Hyalin, auch in grobschollig verändertem Cytoplasma vieler Leberzellen, fehlt. Diese Veränderungen des Lebergewebes entsprechen somit qualitativ jenen der durch TAA allein ausgelösten Veränderungen bei R_2 , aber eindeutig verstärkt. Die Zunahme der Fibrose gegenüber R_2 beruht demnach auf einem zusätzlich verstärkten Leberzelluntergang als Folge der Wirkung des Äthylalkohols im Sinne eines Zusatzeffektes zur Wirkung des TAA.

Die Leberveränderungen nach einer Expositionszeit von 180 Tagen ergeben bei R_1 wiederum einzelne Leberzellen mit epithelialeem Hyalin und spärliche Einzelzellnekrosen von Hepatocyten als Folge der toxischen Wirkung des Äthylalkohols, die bei den Kontrolltieren R_4 fehlen. Somit besteht auch bei Verlängerung der Alkoholwirkung auf 180 Tage kein signifikanter Unterschied zu den Befunden nach 68 Tagen. Eine

Verfettung des Lebergewebes, eine Vermehrung des Bindegewebes und eine Entzündung fehlen, so daß die durch Äthylalkohol bedingten Einzelzellnekrosen durch die hohe Regenerationsfähigkeit des Lebergewebes wieder ausgeglichen werden.

Bei den Tieren von R_2 sind die morphologischen Leberveränderungen qualitativ dieselben wie bei 68 Tagen langer Versuchsdauer, quantitativ jedoch wesentlich verstärkt. Dies äußert sich in einer Zunahme der Zell- und Kernunregelmäßigkeiten, der doppelkernigen Hepatocyten, der Vergrößerung und Vervielfachung der Kernkörperchen und außerdem in einer zahlenmäßigen Zunahme der Leberzellnekrosen, vorwiegend in den zentralen Leberabschnitten, und der in die Sinus abgestoßenen nekrotischen Parenchymzellen. Auch die kleinen Leberzelladenome haben zahlenmäßig zugenommen, ebenso das periportale Bindegewebe, wenn auch geringe graduelle Unterschiede bei den einzelnen Ratten dieser Gruppe bestehen. Ansätze zum pseudolobulären Umbau des Lebergewebes sind nur herdförmig und vorwiegend in den kapselnahen Abschnitten zu finden (Abb. 4a), wobei in bindegewebig verbreiterten portalen Feldern manchmal sog. Gallengangswucherungen und vereinzelte Lymphocyten vorkommen.

Alle Versuchstiere von R_3 weisen im Gegensatz zu R_2 eine eindeutige Leberzirrhose mit Pseudolobuli, zahlreichen sog. Gallengangswucherungen, Lymphocyten und Granulocyten in den bindegewebigen Septen auf. Außerdem findet man jetzt einzelne mittelgroßtropfig verfettete Leberzellen und schließlich eine wesentliche Zunahme der kleinen Adenome nicht nur subkapsulär, sondern auch in den tiefen Abschnitten des Lebergewebes, wobei einige Adenomzellen epitheliales Hyalin enthalten.

Die Tiere von R_3 zeichnen sich nach 168 Tage langer Versuchsdauer somit durch die schwersten Leberveränderungen aus. Das Ausmaß der Fibrose und der zirrhotische Umbau des Lebergewebes ist beim Vergleich von R_3 nach 68 Tagen auf die längere Expositionszeit beider Noxen, sowohl des Äthylalkohols als auch des TAA zurückzuführen. Der Vergleich der Veränderungen mit R_2 desselben Termins weist die wesentlich schwereren Leberveränderungen bei R_3 als einen Summationseffekt beider verabreichter Substanzen aus, wobei das nachgewiesene epitheliale Hyalin sehr wahrscheinlich nur Wirkungsfolge des Äthylalkohols gewesen ist. Die Zirrhose selbst ist dem postnekrotischen Typ zuzuordnen, weil die Vermehrung des Bindegewebes parallel mit dem Ausmaß zugrundegegangener Leberzellen einhergeht.

Versucht man die verstärkte Wirkung durch die Kombination von Äthanol und TAA auf das Lebergewebe der Versuchstiere zu erklären, so bieten sich theoretisch folgende Möglichkeiten an: 1. Eine Hemmwirkung des Alkohols auf den Abbau von TAA in der Leber, so daß dann die nachgewiesenen Veränderungen des Lebergewebes auf einer erhöhten Konzentration und längerer dauernden Wirkung des TAA beruhten. 2. TAA könnte aber auch den Abbau des Äthylalkohols hemmen und so die toxische Wirkung des Äthanol auf das Lebergewebe erhöhen oder zeitlich verlängern. 3. Sowohl das TAA als auch der Äthylalkohol wirken unabhängig auf das Lebergewebe, so daß die Leberschädigung als Summation beider Noxen aufzufassen wäre. Nach den Ergebnissen submikroskopischer Untersuchungen verändern TAA und Äthylalkohol die Cytoplasmaorganzellen der Leberzelle strukturell. Sie führen zur Proliferation des endoplasmatischen Retikulum und zur Vergrößerung der Mitochondrien, Veränderungen, die man als submikroskopische Kriterien für eine Aktivitätssteigerung der dort lokalisierten Enzyme

deutet (THOENES und BANNASCH (18), SALOMON (16), KENDREY (5), ISERI, LIEBER und GOTTLIEB (4), KIESSLING und TOBÉ (6)). Da ein Teil dieser Substanzen in den Mikrosomen metabolisiert wird, könnte man vermuten, daß dort auch TAA abgebaut wird, ähnlich dem Vorgang, wie er für Äthylalkohol im mikrosomalen oxidierenden System aufgezeigt worden ist (LIEBER (11)). Der Äthylalkohol würde dann den Abbau von TAA in den Mikrosomen hemmen, ähnlich wie er den Metabolismus von Phenobarbital oder Phenacetin durch direkte oder indirekte kompetitive Hemmung des Abbaus an den Mikrosomen stört und verzögert (SCHÜPPEL (20), LIEBER (11) und RUBIN (15)). Gegen die Annahme einer vermehrten Schädigung des Lebergewebes ausschließlich durch Erhöhung der Konzentration des TAA in den Hepatocyten, als Folge der Äthanolwirkung, spricht allerdings die Feststellung, daß TAA in den Zellen anderer Gewebe der Ratte keine wesentlichen lichtmikroskopisch faßbaren Veränderungen auslöst. Deshalb könnte die lebertoxische Wirkung des TAA auch durch eines seiner Abbauprodukte ausgelöst oder verstärkt werden.

Die Oxidation des Äthylalkohols wird durch Hemmung des mikrosomalen oxidierenden Systems kaum verzögert, ein Vorgang, der quantitativ im Gegensatz zum Abbau durch Alkoholdehydrogenase und Catalase unbedeutend ist. Allerdings führt TAA zu einem Verlust von Enzymen in der Leberzelle (EDER, BUTENANDT und JOSTEN (2)), so daß eine Schädigung der Alkoholdehydrogenase und der Catalase eine Erhöhung der Konzentration in den Leberzellen bewirken und so den Leberzelluntergang verstärken könnte. Bisher ist jedoch nicht bekannt, ob und in welchem Ausmaß eine Regeneration des Enzymmusters bei zeitlich langer Verabreichung von TAA und eine Anpassung an eine erhöhte Konzentration von Äthylalkohol als Gegenreaktion der Leberzellen

wirksam werden kann, besonders was den für die hohe Äthanoltoleranz der Ratten verantwortliche Catalaseanstieg betrifft (LIEBER (10)).

Sowohl der Äthylalkohol als auch das TAA greifen unabhängig voneinander in den Stoffwechsel der Leberzelle erheblich ein. Die Alkoholdehydrogenase, die etwa 80 % des aufgenommenen Äthylalkohols oxidiert, verbraucht als Coenzym NAD, wodurch andere NAD-abhängige Stoffwechselvorgänge, z. B. der Citratcyclus und die Gluconeogenese, gehemmt und die Fettsäuresynthese stimuliert werden (KREBS (8), LIEBER (10), MADISON, LOCHNER und WULFF (12)). TAA hemmt neben anderen metabolischen Aktivitäten die oxidative Phosphorylierung, wahrscheinlich durch Einströmen von Calcium in die Leberzelle als Folge einer Permeabilitätsänderung ihrer Zellmembran (GALLAGHER, GUPTA, JUDAH und REES (3)). Es könnten einerseits die erhebliche Änderung des Reddoxzustandes der Leberzelle durch Äthylalkohol und deren Folgen, andererseits die durch TAA bedingte mangelhafte Energiebereitstellung eine Erklärung für die Summation der Wirkungen beider Substanzen geben. Der eindeutig stärkere Leberzellschaden bei gleichzeitiger Verabreichung von Äthylalkohol und TAA gegenüber den durch Äthylalkohol und TAA allein ausgelösten Veränderungen des Lebergewebes wäre dann in einer Verschlechterung der Energiebilanz des Hepatocyten zu suchen.

Diese Rattenversuche sind ein Modell, das die gravierende Wirkung des Äthylalkohols auf das Lebergewebe bei gleichzeitiger Wirkung einer anderen lebertoxischen Substanz, in unseren Versuchen das TAA, eindrucksvoll herausstellt. Eine Verfettung, eine chronische alkoholische Hepatitis sowie eine Fettzirrhose, wie sie beim Menschen unter dem Einfluß des chronischen Alkoholabusus auftritt, konnten wir in unseren

Experimenten nicht eindeutig imitieren, da weder eine Verfettung der Hepatocyten noch eine eindeutige Entzündung festzustellen waren.

Die an den Ratten durch TAA erzeugbare Fibrose und Zirrhose werden aber durch die zusätzliche Wirkung des Äthylalkohols zeitlich signifikant vorverlegt als Folge eines verstärkten Untergangs der Hepatocyten. Dieser Summationseffekt von zwei bekannten Noxen auf die Ratte-leber weist gewisse Parallelen zur experimentell erzeugbaren Fibrose durch Äthylalkohol bei gleichzeitiger Änderung der chemischen Zusammensetzung der Nahrung auf (BEST, HARTROFT, LUCAS und RIDOUT (1), PORTA, HARTROFT, GOMEZ-DUMM und KOCH (14)). Ein Vergleich mit der alkoholischen Leberzirrhose des Menschen läßt sich vielleicht nur in dem Sinne herstellen, daß auch beim Menschen andere leberschädigende Noxen, z. B. wie die eiweißarme Ernährung, aber auch noch unbekannte Faktoren, den Zeitpunkt der Entstehung und des Ablaufes der Leberzirrhose im Sinne eines Summationseffektes mitbestimmen.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Die Veränderungen des Lebergewebes von Sprague-Dawley-Ratten unter der Wirkung von Äthylalkohol, Thioacetamid sowie der Kombination von Äthylalkohol und TAA wurden bei gleichen Ernährungsbedin-

gungen der Versuchstiere 68 und 180 Tage nach Versuchsbeginn untersucht.

Äthylalkohol allein bewirkt, unabhängig von der Versuchsdauer, eine Schwellung der Hepatocyten mit grobkörniger und -scholliger Umwandlung ihres Cytoplasma, dann spärliche Einzelzellnekrosen und in einigen Leberzellen die Bildung epithelialen Hyalins.

TAA allein führt nach 68 Tagen zu Größenunterschieden der Hepatocyten, ihrer Kerne und Kernkörperchen, zu Leberzellnekrosen, einzelnen Leberzelladenomen und zur portalen Fibrose. Diese Veränderungen sind nach 180 Tagen wesentlich verstärkt und zusätzlich durch einen beginnenden pseudolobulären Umbau der Leber gekennzeichnet.

Die Kombination von Äthylalkohol und TAA führt bereits nach 68 Tagen zum pseudolobulären Umbau des Lebergewebes. Nach 180 Tagen bestehen eine eindeutige Leberzirrhose und zahlreiche Leberzelladenome.

Die Ursache der wesentlich stärkeren und zeitlich früher auftretenden Schädigung des Lebergewebes durch die kombinierte Verabreichung von Äthylalkohol und TAA im Gegensatz zu jener bei getrennter Gabe dieser Substanzen wird diskutiert und als Summationseffekt beider Substanzen gewertet.

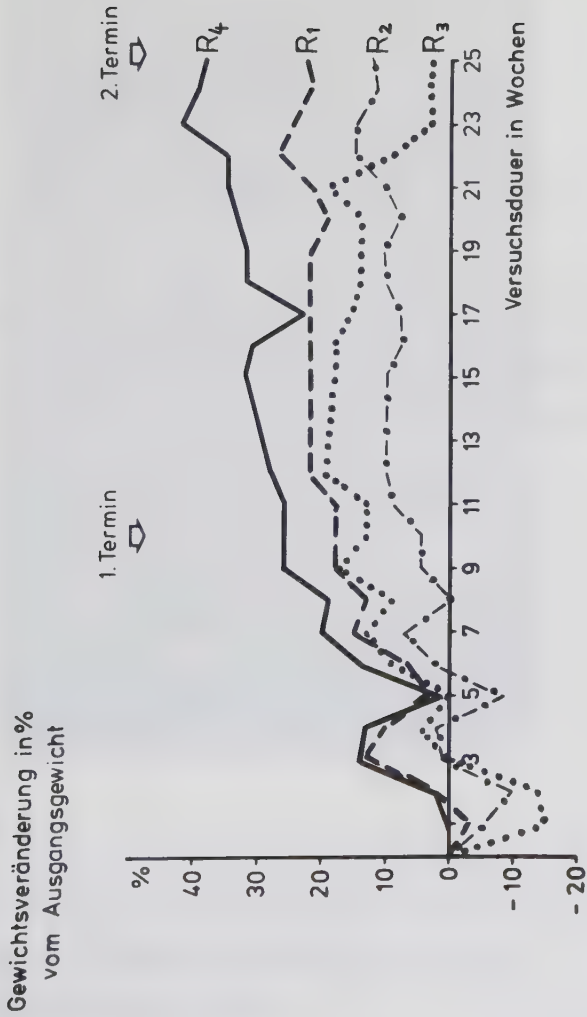


ABBILDUNG 1

Prozentuale Gewichtsveränderungen der Tiergruppen vom Beginn bis Ende der Versuche:
 R₁ -----; R₂ -.-.-.; R₃; R₄ —

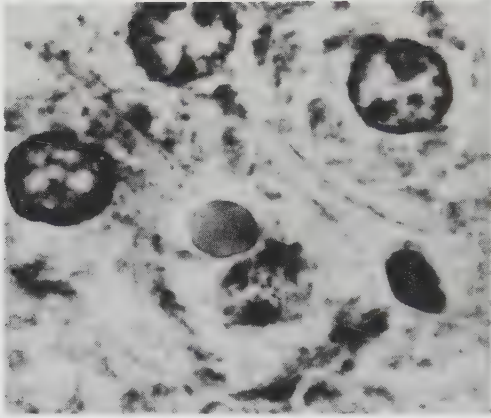


ABBILDUNG 2

Epitheliales Hyalin in der Leberzelle einer Ratte nach 68 Tage langer Gabe von Äthylalkohol;

Formol, Haemalaun-Eosin, 1280fach

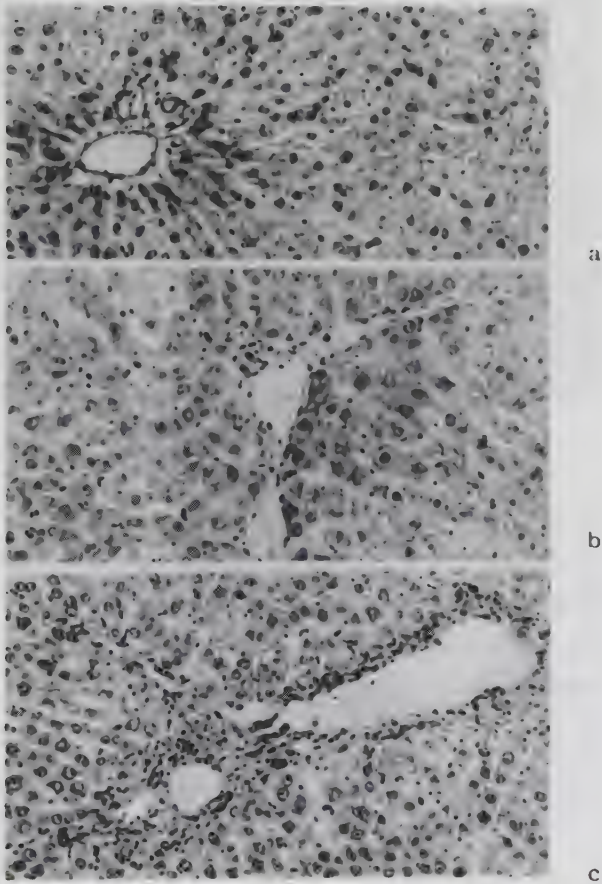


ABBILDUNG 3

Lebergewebe nach 68 Tage langer Versuchsdauer: unveränderte portale Felder bei R_1 (a), Schwellung der Hepatocyten bei R_2 (b), geringe Vermehrung des portalen Bindegewebes bei R_3 (c);

Formol-Haemalaun-Eosin, 120fach

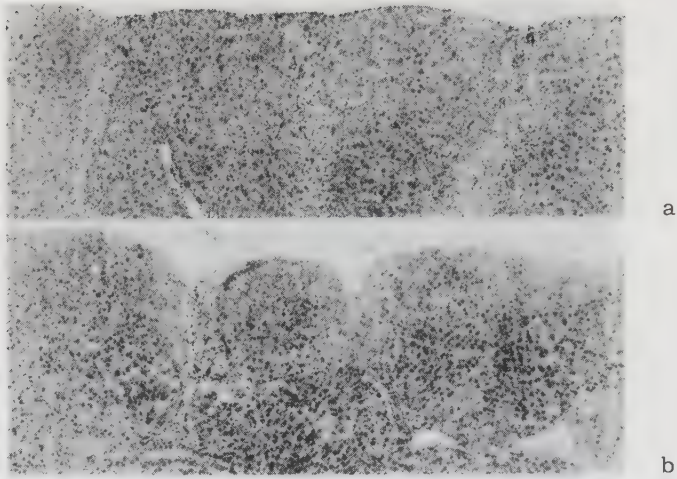


ABBILDUNG 4

Vermehrtes Bindegewebe in den kapselnahen Abschnitten der Leber nach 68 Tagen mit geringer herdförmiger Einziehung der Organoberfläche bei R_2 (a) und wesentlich stärkerer bei R_3 (b);

Formol, Haemalaun-Eosin, 48fach

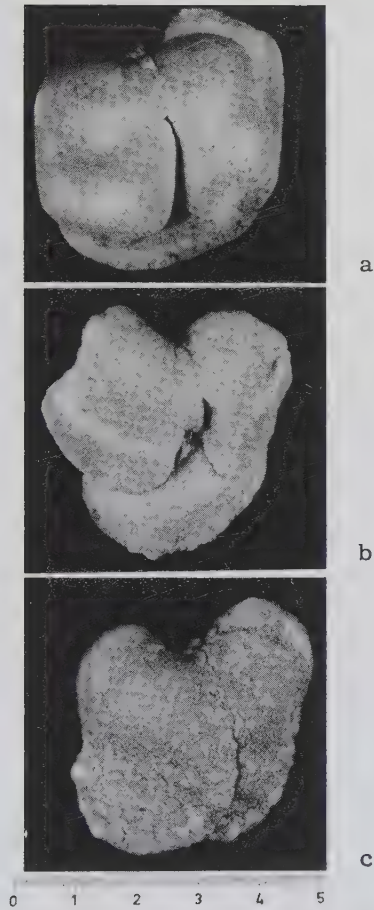


ABBILDUNG 5

Die Oberfläche der Leber nach 180 Tage langer Versuchsdauer: unverändert bei R_1 (a), beginnender Zirrhose und einzelne Leberzelladenome bei R_2 (b), eindeutige Zirrhose mit vielen Leberzelladenomen bei R_3 (c);

Formol, Normalgröße

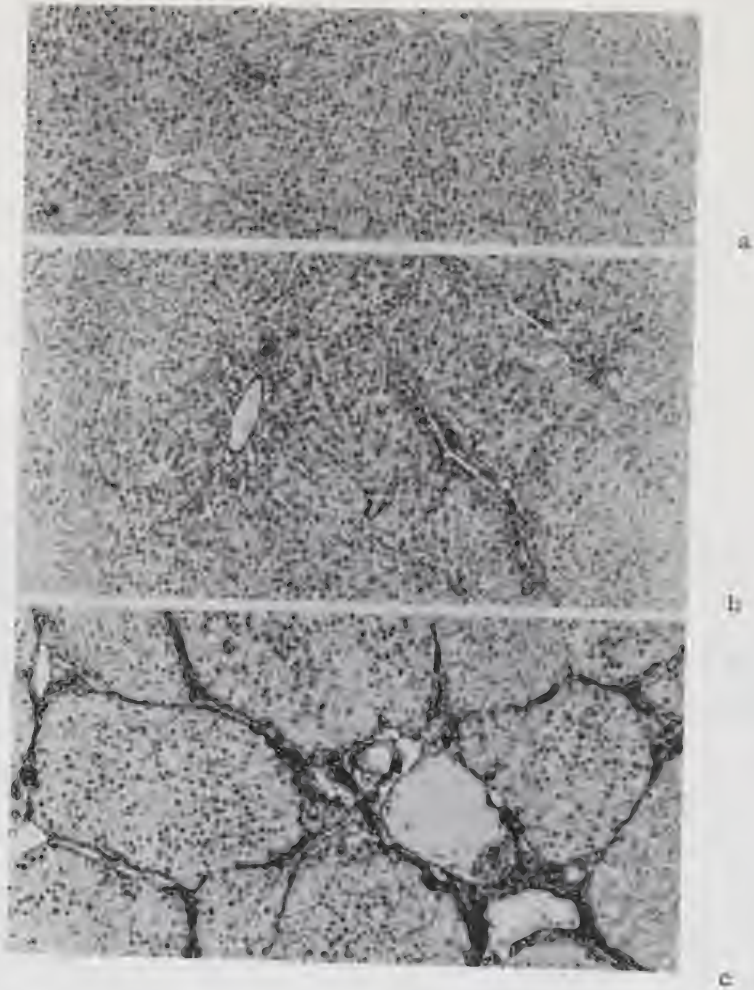


ABBILDUNG 6

Lebergewebe nach 180 Tage langer Versuchsdauer: bei R_1 (a) unverändert, intralobuläre Fibrose bei R_2 (b), ausgeprägte Leberzirrhose bei R_3 (c);

Haemalaun-Eosin, Formol, 48fach

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. BEST, C.H., W.S.HARTROFT, C.C.LUCAS, J.H.RIDOUT:
Liver damage produced by feeding alcohol or sugar and its prevention by choline.
Brit.med.J.2, 1001-1006 (1949)
2. EDER, M., O.BUTENANDT und R.JOSTEN:
Morphologische, histochemische und autoradiographische Untersuchungen zur akuten und chronischen Thioacetamidvergiftung.
Frankfurt.Z.Path.74, 599-619 (1965)
3. GALLAGHER, C.H., D.N.GUPTA, J.D.JUDAH and K.R.REES:
Biochemical changes in liver in acute TAA-intoxication.
J.Path.Bact.72, 193-201 (1956)
4. ISERI, O.A., C.S.LIEBER and L.S.GOTTLIEB:
The ultrastructure of fatty liver induced by prolonged ethanol ingestion.
Amer.J.Path.48, 535-555 (1966).
5. KENDREY, G.: Fine structural changes in rat liver cells in response to prolonged thioacetamide.
Path.europ. (Brüssel) 3, 96-109 (1968)
6. KIESSLING, K.H., U.TOBÉ:
Degeneration of Liver mitochondria in rats after prolonged alcohol consumption.
Exp.Cell.Res.33, 350-354 (1964)
7. KLATSKIN, G.: The role of alcohol in the pathogenesis of cirrhosis.
Yale J.Biol.a.Med.26, 23-37 (1953)
8. KREBS, H.A.: Effects of ethanol on gluconeogenesis. Metabolic changes induced by alcohol,
ed. by Ch.Bode and G.A.Martini, Springer-Verlag Berlin (1971)

9. LIEBER, C. S., D. P. JONES, J. MENDELSON, L. M. DE CARLI:
Effects of prolonged ethanol intake: Production
of fatty liver despite adequate diets,
J. clin. Invest. 444, 1009-1025 (1965)
10. LIEBER, C. S.: Hepatic and metabolic effects of alcohol.
Gastroenterology 50, 119-133 (1966)
11. LIEBER, C. S.: Effect of ethanol on the activity of mikrosomal
enzymes. Metabolic changes induced by alcohol,
Ed. by G. A. Martini and Ch. Bode, Springer-Ver-
lag Berlin 1971
12. MADISON, L. L., A. LOCHNER, J. WULFF:
Ethanol induced hypoglycemia. II. Mechanisms
of suppression of hepatic gluconeogenesis.
Diabetes 16, 252-258 (1967)
13. PFEIFFER, C.: Elektronenoptische Untersuchungen der Ratten-
leber nach chronischer Verabreichung von Äthyl-
und Methylalkohol.
Experientia (Basel) 17, 431-432 (1961)
14. PORTA, E. A., W. S. HARTROFT, C. L. A. GOMEZ-DUMM and
O. R. KOCH:
Dietary factors in the progression and regres-
sion of hepatic alterations associated with expe-
rimental chronic alcoholism.
Fed. Proc. 26, 1449-1457 (1967)
15. RUBIN, E., C. S. LIEBER:
Hepatic microsomal enzymes in man and rat:
induction and inhibition by ethanol.
Science 162, 690-691 (1968)
16. SALOMON, J. C.: Modifications des cellules du parenchyme hépa-
tique du rat sous l'effet de la thioacétamide.
Etude au microscope électronique des lésions ob-
servées à la phase tardive d'une intoxication
chronique.
J. Ultrastruct. Res. 7, 293-307 (1962)

17. SCHMÄL, D., C. THOMAS, W. SATTLER und G. F. SCHELD:
Experimentelle Untersuchungen zur Syncarcinogenese. III. Versuche zur Krebserzeugung bei Ratten bei gleichzeitiger Gabe von Diäthylnitrosamin und Tetrachlorkohlenstoff bzw. Äthylalkohol; zugleich ein experimenteller Beitrag zur Frage der "Alkoholcirrhose".
Z. Krebsforsch. 66, 526-532 (1965)
18. THOENES, W. und P. BANNASCH:
Elektronen- und lichtmikroskopische Untersuchungen am Cytoplasma der Leberzellen nach akuter und chronischer Thioacetamid-Vergiftung.
Virchows Arch. path. Anat. 335, 556-583 (1962)
19. THORPE, M. E. C. and C. D. SHOREY:
Longterm alcohol administration. Its effect on the ultrastructure and lipid content of the rat liver cell.
Amer. J. Path. 48, 557-577 (1966)
20. SCHÜPPEL, R.: Hemmung der Hydroxylierung von Arzneimitteln in vivo unter Äthanolbelastung.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. 265: 156-169 (1969)

Herrn Prof. Dr. E. Langer danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und die mir jederzeit gewährte freundliche Unterstützung und Beratung bei den Versuchen und ihrer Auswertung.

Herrn Prof. Dr. Eder danke ich für die Übernahme des Korreferats.

LEBENS LAUF

Am 21. April 1948 wurde ich, Alfred Neumeier, als Sohn des Lagermeisters Alfred Neumeier und seiner Ehefrau Anna, geb. Moser, in München geboren.

Ab 1954 besuchte ich die Volksschule an der Werdenfelserstraße und trat anschließend in das Albert-Einstein-Gymnasium München ein, wo ich im Juli 1967 die Reifeprüfung bestand.

Das Studium der Humanmedizin begann ich im Wintersemester 1967/68 an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Im Oktober 1968 legte ich die Naturwissenschaftliche und im April 1970 die Ärztliche Vorprüfung ab. Im März 1972 heiratete ich die Medizinalassistentin Dr. Anna Neumeier, geb. Ress. Im Juli 1973 beendete ich das Studium mit dem Medizinischen Staatsexamen.

Als Medizinalassistent war ich tätig am Pathologischen Institut des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing, in der Chirurgischen Privatklinik Bogenhausen und in der 2. Medizinischen Abteilung des Krankenhauses des Dritten Ordens in Nymphenburg.

Noch während des Studiums begann ich mit meiner Doktorarbeit am Institut für Pathologie des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing, die ich im Herbst 1974 beenden konnte.

